

Koagulationsmedicinen räddar patienter med covid-19

Gammal specialitet fick ny aktualitet

Koagulationsmedicinen har fått helt ny aktualitet i coronapandemins spår.

– Att inflammationer och infektioner påverkar koagulationen är välkänt, konstaterar professor Riitta Lassila, finländsk pionjär på området och chef på Enheten för koagulationsstörningar vid HUS. Så när viruset slog till insåg vi att effekterna skulle synas i vår specialitet, men vi kunde inte ana att följderna skulle bli så allvarliga.

Enheten som är bemannad med 5 specialister har till stor del fått flytta fokus från sina tidigare rutiner till patienter med covid-19.

– Arbetet har varit väldigt annorlunda jämfört med situationen för bara några månader sedan, säger Lassila.

Koagulationsmedicin är en bred specialitet, som normalt tar sig an allt från patienter med hemofili och andra svåra blodsjukdomar till personer som har olika atypiska koagulationsproblem till följd av hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes och cancer. Dessutom konsulteras enhetens experter av allt från högt specialiserade läkarteam inför stora operationer, där optimal blodstatus är livsviktig, till hälsocentralläkare med alldagligare frågeställningar. Men när bilden av det nya coronavirusets härjningar började ta form såg man cirkulationsskador, som visserligen påminde om sådant som man tidigare konstaterat vid olika infektioner och inflammationer, men nu överraskade både till omfattning och häftighet och med organkollaps som ytterlighet.

Tur i oturen var att Riitta Lassila, som är en eldsjäl på sitt område, nyligen hade uppdaterat just den här sidan av kunskaperna. I juni i fjol föreläste hon om inflammation, infektion och koagulation på ett stort europeiskt hematologsymposium i Amsterdam.

– Medan jag förberedde mig läste jag in mig på allt man vet om de här sambanden vid större virusangrepp och blev mycket intresserad av problematiken.

Bara ett drygt halvår senare konfronteras vi med ännu aggressivare följder än dem jag studerat!

Sedan dess har intresset för de här mekanismerna växt enormt i hela världen. I år väntas motsvarande expertmöte få fler än 10 000 deltagare – fast nu måste det hållas på Zoom.

– Utvecklingen har varit väldigt intressant och ytterst stimulerande för oss specialister och allt som hänt har ökat motiveringen att jobba på, för det är mycket man ännu inte vet. Man får vara extra alert, det gäller att ständigt informera både kolleger och patienter om de nya insikter vi får.

Riitta Lassila har alltså delvis nya uppgifter nu under coronapandemin, bland annat har hon samarbetat med olika specialister för att sammanställa skriftliga råd till läkare och ett har handlat om vikten av att nå ut med information till riskgruppspatienter med covid-19, som även om de klarar sig hemma riskerar allvarliga cirkulationskomplikationer.

Syrebrist

De grupper som är mest utsatta nu är äldre patienter med hjärt- och kärlsjukdomar.

– De riskerar koagulationsstörningar då ådrorna plötsligt stängs och blodet inte längre transporterar syre som det ska. Det ger sig till känna bland annat som mycket stark andnöd och bröstsmärtor. Avgörande är att patienter-

na redan tidigare har en liten, pågående inflammation och lipider i åderväggarna. Situationen förvärras vid virusangrepp.

En annan grupp med förhöjd risk för koagulationsstörning vid coronainfektion är typ 2-diabetiker, som även normalt riskerar komplikationer tio år tidigare än andra, konstaterar Lassila. Vid diabetes är koagulationsstörningar mycket problematiska också i vanliga fall. Dessutom är de här patienterna ofta överviktiga, vilket i sig är en riskfaktor både för arteriella och venösa trombosor.

Också vid cancer är riskerna nu förhöjda av flera orsaker.

– Men dessutom har vi patienter som tidigare haft lungemboli och som man avsiktligt småningom kört ned medicineringen för, så att den inte ska bli livslång. De löper stor risk att få en ny emboli vid en coronainfektion. Det har vi påmint om. Det är viktigt då personerna själva kanske inte längre uppfattar att sjukdomshistorien innebär risker eller ens minns att de haft en blodpropp som vandrat till lungan.

En öppen fråga är i hur stor utsträckning personer utan kroniska sjukdomar och med lindrigare covid-19 riskerar koagulationsstörning.

– Det har vi just inte sett, men risken finns för den som är sjuk hemma med feber i många dagar. Då rubbas vätskebalansen, man blir dehydrerad, och särskilt efter mer än fyra dygns sängläge kan framför allt blodflödet till benens vener försämrats. Om man då plötsligt får



Professor Riitta Lassila.

försämrad andringsfunktion eller värk eller annars börjar må mycket sämre är det viktigt att genast kontakta läkare.

Koagulering i små ådror

Det Riitta Lassila framför allt märkt är att coronaviruset ökat risken för blodproppar i små ådror. Det förklarar varför patienters lungor, men ibland också andra organ, plötsligt kan kollapsa. När hon förklarar hur det sker pekar hon framför allt på de små kapillärer som transporterar syresatta röda blodkroppar till vitt skilda ställen i kroppen.

– Lungcirkulationen avlägsnar koldioxid från lungornas alveoler vid

utandning. Vid inandning däremot går syre från alveolerna ut i cirkulationen, i synnerhet till de röda blodkropparna.

Men en inflammation i lungan, som coronaviruset orsakar, leder inte bara till slembildning, som försvårar transporterna. Det kritiska är att viruset orsakar en inflammation även i kapillärer, vilket trombocyterna uppfattar som ett slags små sår i ådrorna. Då rycker trombocyterna ut, som de är programmerade, för att lokalisera störningen och starta den lokala koaguleringsprocess som normalt ska hjälpa kroppen att åtgärda problemet.

Men nu är det inte vanliga sår utan stora mängder virus som rubbar balan-

sen. Kroppens förstahjälpen-trupper överreagerar, konstaterar hon, och blodet börjar ohämmat koagulera på flera ställen samtidigt.

Finstämt samspel

Sedan mitten av 1800-talet har man vetat hur ventromboser uppstår. Först förklarades processen av den tyska läkaren *Rudolf Virchow*, som fortfarande figurerar i begreppet Virchows triad. Den beskriver samspelen mellan blod, blodtryck och faktorer som reglerar kärlväggarnas dilatation, deras konstruktion och ådrornas utvidgning och sammandragning.

– Han såg i tiden att orsaken till trombosor är samverkan mellan långsamt blodflöde, skada på kärlvägg och endotel som täcker åderns yta, och förändrad sammansättning av blodet som resulterar i en ökad tendens att koagulera.

Tänk på ett sår, säger Riitta Lassila. Ju djupare det är, desto större blir koagulationsaktiviteten. Om det är ytligt blir reaktionen automatiskt mindre. Det är ett vackert system som är avsett att fungera lokalt. Trombocyter rycker ut, lokaliserar koagulationssystemet och drar igång processen.

– För patienter med covid-19 kan virusangreppen sätta så mycket press på koagulationsmekanismerna att det lokala regleringssystemet inte fungerar. Något går snett. Den fysiologiska lokaliseringen slås ut och koaguleringen sprids i hela kroppen. Det är förklaringen till att vi nu inte bara ser trombosor i lungor utan också i njurar, hjärtmuskel, hjärna osv. och det är tyvärr livsfarligt.

Det är skador på kärlväggen som startar processen, för det är kärlväggens uppgift att lokalisera koagulationsfaktorerna så att de kan verka just där det har uppstått ett sår som behöver läkas.

Tidigt intresse

Lassila blev intresserad av koagulationsmedicin redan när hon läste om benens stora blodådror i inför en tentamen i patologi under studietiden.

– I boken stod det att man kan få en blodpropp som helt stryper blodflödet i lårartären. Hur är det möjligt att en så stor åder plötsligt kan täppas till, tänkte jag. Ungefär vid samma tid publicerade två kärlkirurger, *Olof Lindfors* och *Mauri Lepäntalo* på Kirran i Helsingfors, en artikel om de kliniska aspekterna på en sådan propp. Jag blev så intresserad att jag bad att få bli amanuens på deras klinik.

– Aha, sade de, du vill veta mer. Vi är kirurger, men vi har en hög med gamla journaler som du kan gå igenom.

De dammiga papper som hon sedan fick innehöll uppgifter om 320 patienter. De hade samlats för en person, vars forskningsprojekt avbrutits på grund av blindhet.

– Det var så allt började och ju mer jag studerade, desto mer intresserad blev jag. Av blodet, som är en så viktig vätska och ständigt flödar, och av cirkulationen. Mest spännande tycker jag kontakten mellan blodet och åderväggen är, säger Lassila.

Med åren har hon också blivit allt mer entusiastisk över den multidisciplinära interaktion som hennes specialitet har inneburit.

– Kontakten med kolleger är oerhört givande. Jag samarbetar med experter från olika områden, allt från kirurger, cancer- och hjärtläkare, till barnläkare med hemofilpatienter, gynekologer, gastroenterologer, neurologer ...

Och nej, sitt yrkesval har hon aldrig ångrat!

– Det här är ett specialområde med väldigt stark förgrening i all medicin. Blod finns överallt, det transporterar livsviktigt syre och flödar i våra ådror. Går något snett måste man känna till mekanismerna.

Riitta Lassila blev chef för Enheten för koagulationsstörningar vid HUS för tjugo år sedan och mycket har hänt på två decennier, som bland annat gjort det möjligt att förbättra behandlingarna vid för mycket eller för litet koagulation, trombosor och blödningsproblem.

– Det har kommit nya läkemedel och vi har lärt oss använda dem förnuftigt. Nya rön publiceras i vetenskapliga publikationer. Man får hela tiden lov att följa med internationell forskning för att veta vad som är på gång. Utomlands finns mera resurser och fler patienter, det ger nya infallsvinklar.

Finland har ett enda center för den här typen av frågor medan redan Sverige har tre. Särskilt uppmärksam är Riitta Lassila på nya rön i Nederländerna, där koagulationsläkare har mycket nära samarbete med grundforskare och biokemister. Det ger grogrund för nya landvinningar.

Konsultationer och diskussioner

Till vardags betjänar Lassilas enhet i första hand läkare som behöver svar på specifika frågor.

– Men ganska ofta leder samtalen till mer omfattande diskussioner, vi kommer in på faktorer som uppringarna kanske inte har tänkt på.

Hon betonar också hur viktigt samarbetet med kliniska kemister och laboratorier är för att snabbt kunna ge rätt slags råd och hjälp. Oftast gäller det att sköta akuta fall, antingen blodproppar eller allvarliga blödningar, där normala rutiner inte fungerar. Då är snabba provsvar som ringar in problemen avgörande. När adekvat mediciner sedan sätts in gäller det att följa utvecklingen och se vad som eventuellt behöver justeras.

– Vi fäster stor vikt vid patienternas grundsjukdomar, hur de påverkar hemostasen, cirkulationssystemets förmåga att stoppa blödningar. Är all medicinering nödvändig eller borde den ändras?

En del av Lassilas arbete är som nämnts inriktat på de förberedelser som görs inför operationer.

– Då är det viktigt att sätta sådana patienters blod i optimalt skick för vid stora ingrepp uppstår det omfattande sår som måste läka rätt. Därför är det av extra vikt att blodcirkulationens mekanismer fungerar på bästa sätt. Bland annat vid en hjärnoperation kan blödningsproblem ju bli förödande.

Enheten tar också emot patienter, men just nu sköts patientkontakterna mest via Skype, och Riitta Lassila misstänker att det ökar i framtiden, för mycket går att sköta med bildkontakt på nätet.

– Fast helst träffar jag både patienter och kollegor personligen.

80 procent av enhetens tid går åt till att betjäna verksamheten vid HUS, men man får konsultationssamtal från hela landet.

– Ibland hör också utländska läkare av sig, ofta med frågor om patientfall som vi har beskrivit i litteraturen. Det är vi alltid glada över.

Men mest tillfredsställande tycker hon ändå det är när inhemska läkare inom andra specialområden tar kontakt för att diskutera fenomen som koagulationsspecialister känt till länge. Hon nämner till exempel nefrologer

som noterat vaskuliter och tromboser i njurarna.

– Att läkarna själva ser vad som händer och drar egna slutsatser är jätteviktigt, det är så kunskap sjunker in. I Finland förekommer det ibland en viss motvilja att ringa och be om råd, men när man väl börjar prata blir det ofta spännande samtal och vi lär oss hela tiden av varandra.

Många olösta frågor

Trots att grovt taget 60–70 procent av koagulationsmedicinen kunde betraktas som utforskad är de olösta frågorna otaliga.

– Jag brukar till exempel fråga mig vem som är den här orkesterns dirigent, säger Riitta Lassila apropå koagulationsprocessen. Vad händer först och vad sker sen? Vem ansvarar för tågordningen? Vi lär oss ständigt mer, men det är svårt att begripa allt som sker medan blodet flödar.

I framtiden hoppas hon att det finns koagulationsspecialister på alla universitetssjukhus.

– I Finland har det i stor utsträckning varit hematologer som ansvarat för de här frågorna, men hematologin har många egna utmaningar. Därför finns det behov av vår specialitet.

Finland har egentligen en lång tradition på området. Röda Korsets Blodtjänst har gjort stora insatser och vi har haft förgrundsgestalter som *Erik Adolf v. Willebrand* och *Erik Jorpes*. v. Willebrand har till och med namngett ett syndrom, en ärftlig blödarsjukdom som leder till utdragna blödningar också vid små skador. Jorpes igen var en ålänning som i Sverige verkade som biokemist och forskade i heparin och hur det kan användas för att förebygga blodproppar. Han var den första att ge en patient en intravenös heparininfusion.

År 2006 arbetade Riitta Lassila själv vid Karolinska sjukhuset i Stockholm och var till och med beredd att flytta dit.

– Jag lockades av en intressant position som överläkare och professor, men min familj ville bli kvar i Finland, så vistelsen blev bara sex månader lång. Och egentligen, tänkte jag, är koagu-

lationskunnandet väl till större nytta i Finland. Men jag lärde mig mycket och fick många värdefulla kontakter.

Hon är över huvud taget mån om att betona vikten av internationella nätverk.

– I Sverige har koagulationsmedicinen ju länge haft en framträdande roll och själv följer jag inte bara med den forskning som görs där och på andra håll i Norden utan också det som händer i Nederländerna, Tyskland, Frankrike, Italien och USA, som alla är framstående på området.

Bredare spektrum

Riitta Lassila blev Finlands första professor i koagulationsmedicin år 2014 och tills vidare har hon handlett femton doktorander – en av dem från början biokemist. Hon gläder sig åt att det bland adeptererna finns allt från kärlkirurger och infektionsläkare till blivande kardiologer och nefrologer.

Det är viktigt med tillräcklig bredd. Själv är hon till exempel inspirerad att lära sig mer om biokemi och påminner att man ibland kan hitta avgörande råd på helt oväntade håll.

– Jag glömmer aldrig en ung patient med en hemsk infektion, som fick lungorna att blöda så att mannen praktiskt taget drunknade i blod. Något sådant som hans blodstatus hade jag aldrig sett. När jag därför testade med olika nyckelord i ett stort antal litteratursökningar hittade jag exakt samma tillstånd i ett djurförsök, där orsaken var listeria, vilket den unga patienten också råkade ha. Och publikationen gav information som blev avgörande för att ta hand om patienten, som lyckligtvis också tillfrisknade.

Lassila känner en viss oro över att intresset för forskning inte är så stort som hon skulle önska. Hon säger att många gärna disputerar, men sedan verkar vilja återvända till ett liv med färre uppoffringar och fasta arbetstider.

– Möjligheterna att forska på heltid har försämrats. En utväg kunde vara att i tre till fem år ha möjlighet att ägna lika mycket tid åt forskning som åt kliniskt arbete. Då kunde unga personer pröva sig fram och inte vara tvungna att bestämma sig tidigt.

Lyckligtvis tror Riitta Lassila att återväxten på hennes egen enhet är tryggad.

– Här finns flera ambitiösa forskare och det gäller att på alla sätt stödja dem, trygga nivån för den dag jag går i pension och utveckla kunnandet.

På tal om framtida utmaningar tror Riitta Lassila på en fokusförskjutning mot inflammationer och infektioner i koagulationsmedicinen. Den pågående coronapandemin gör även att utvecklingen skjuts åt det hållet.

– Men koagulering spelar också en viktig roll vid cancer, framför allt i de tidiga mekanismerna bakom metastasering, så jag tippar att koagulationens betydelse vid spridningen av maligniteter får ökad uppmärksamhet. Vi vet redan nu att cancerceller kan spridas med fibrin, som stabiliserar koagulationen genom att liksom bilda nät som stänger in blodceller i sår och hindrar dem att flöda ut. Ifall man lärde sig att kontrollera processen skulle man antagligen kunna förbättra behandlingarna av vissa cancerformer som fortfarande är mycket problematiska, till exempel cancer i bukspottkörteln, som hör till de mest aggressiva.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

Vem och vad?

Riitta Lassila, 62

Familj: maken Sakari och barnen Sonja och Antti.

Finlands första professor i koagulationsmedicin, Helsingfors universitet, sedan 2014.

Leder Enheten för koagulationsstörningar vid HUS sedan år 2000.

Fritidsintressen: Skärgårdsliv tillsammans med goda vänner, tennis och matlagning.

Motto – fritt efter Nordenskiöld: Det finns alltid en väg, det gäller bara att hitta den.